

Važnost praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova

The Importance of Surveys on Antimicrobial Utilization

Vera Vlahović Palčevski

Jedinica za znanstveni rad i kliničku farmakologiju

KBC Rijeka

51000 Rijeka, Tome Strizića 3

Sažetak Antimikrobni se lijekovi ubrajaju među najčešće upotrebljavane lijekove. Na njih otpada 15 do 30% ukupnih troškova zdravstvenih proračuna za lijekove. Nažalost, oni se najčešće daju neracionalno: antimikrobni lijek nije uopće potreban, trajanje liječenja nije primjereno, pogrešan je put primjene, pogrešna je doza, izbor lijeka je loš, profilaktička se primjena pogrešno provodi... Prevelika i neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova najvažniji je uzrok sve bržem razvoju otpornosti mikroorganizama na te lijekove, kao i porastu troškova liječenja bolesnika te nepotrebnom izlaganju bolesnika lijekovima. Podatci o potrošnji antimikrobnih lijekova u razvijenim zemljama i onima u razvoju pokazuju vrlo visok stupanj neracionalne uporabe i upozoravaju na nužnost poduzimanja mjera kojima će se korist od njihove primjene zadržati na postojećoj razini, a štetne posljedice njihove uporabe što više smanjiti.

Ključne riječi: antimikrobni lijekovi, potrošnja lijekova

Summary Antimicrobial agents are amongst most often used drugs which account for 15-30% of total national drug expenditures. Many surveys have shown a large extent of inappropriate use of these agents: treatment with antibacterial with no clear indication, wrong duration of treatment, wrong route of administration, wrong dose and dosage intervals, wrong choice of antibacterial, inadequate prophylactic treatment. Overusage and inappropriate antimicrobial utilization has resulted in the emergence of resistant microorganisms, increased costs and unnecessary exposure of patient to drugs. Many surveys on antimicrobial utilization from both developed and developing countries have shown inappropriateness at least to some extent. This stresses the need for implementation of methods that will preserve the benefits and reduce the risks of antimicrobial usage.

Key words: antimicrobial agents, drug utilization

Otkriće, razvoj i klinička uporaba antimikrobnih lijekova tijekom 20. stoljeća znatno su smanjili pobol i smrtnost od bakterijskih infekcija.

“Antibiotička era” počela je tridesetih godina ovog stoljeća kada su prvi put u terapijsku primjenu uvedeni sulfonamidi. Nakon toga, točnije od 1945. do 1970. godine, slijedi “zlatno razdoblje” otkrića velikog broja strukturno različitih i vrlo djelotvornih antimikrobnih lijekova. Od osamdesetih godina znatno se smanjila dinamika otkrića novih antibakterijskih lijekova, uz istovremen porast otpornosti mikroorganizama na postojeće (1).

Prema nekim podacima antimikrobni se lijekovi ubrajaju među najčešće upotrebljavane lijekove i na njih otpada 15 do 30% ukupnih troškova zdravstvenih proračuna za lijekove pojedinih zemalja (2). U Republici Hrvatskoj antimikrobni lijekovi su, u proteklih nekoliko godina, bili daleko najpropisivaniji lijekovi (3). Nekritična, a katkad i neracionalna primjena antimikrobnih lijekova najvažniji je uzrok sve bržem razvoju otpornosti uzročnika zaraznih bolesti na te lijekove (4-9). Mnoga istraživanja iz zemalja u razvoju i iz razvijenih zemalja pokazala su vrlo visok stupanj njihove neracionalne potrošnje. Zabrinjavaju i rezultati ispitivanja provedenih u sveučilišnim bolnicama. Naime, pokazalo se da je 41 do 91% propisanih

antimikrobnih lijekova bilo propisano neracionalno (5, 9, 10).

Antimikrobne lijekove propisuju liječnici svih specijalnosti. Njihova potrošnja mnogo je veća od one drugih skupina lijekova, što nije posljedica čestih bakterijskih infekcija, već neodgovarajućeg propisivanja i u slučajevima kada bakterijske infekcije nema (11).

Najčešći slučajevi neprimjerene uporabe antimikrobnih lijekova jesu:

1. Liječenje bolesti nelječivih antimikrobnim lijekovima kao npr. 90% infekcija gornjih dišnih putova, ospica, zaušnjaka.
2. Liječenje povišene tjelesne temperature nepoznatog uzroka antimikrobnim lijekovima.

Kratkotrajno povišenje tjelesne temperature u trajanju do sedam dana bez znakova koji bi upućivali na mjesto infekcije, najčešće je posljedica virusne infekcije i ne može se liječiti antibioticima. Dugotrajno povišena tjelesna temperatura može imati različite uzroke, pa je, u svakom slučaju, prije početka bilo kakvog liječenja, nužno postavljanje točne dijagnoze.

3. Pogrešna doza antimikrobnog lijeka.

Kod poremećenih putova eliminacije (bubrežna ili jetrena insuficijencija) često se antimikrobni lijekovi subdoziraju zbog liječnikova straha od toksičnih učinaka (npr. aminoglikozidi kod bubrežne insuficijencije). Pored neuspjeha takvog liječenja, na taj se način pospješuje razvoj otpornih mikroorganizama. Pri doziranju antimikrobnih lijekova u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili jetre treba se pridržavati gotovih nomograma i pažljivo pratiti funkciju oštećenog organa.

4. Liječenje isključivo antimikrobnim lijekovima onih stanja u kojima je nuždan kirurški zahvat.

Stanja pri kojima je izvor infekcije gnojno, nekrotično, avaskularno tkivo ili strano tijelo ne mogu se izliječiti samo antimikrobnim lijekovima, bez kirurškog zahvata. Jedino njihova kombinacija može dovesti do ozdravljenja.

5. Liječenje antimikrobnim lijekovima koje se ne temelji na bakteriološkom nalazu.

Više od polovice liječenja antimikrobnim lijekovima nema mikrobiološkog dokaza o kojoj se bakterijskoj infekciji radi. Dijagnostička se nepreciznost u tim slučajevima prikrija primjenom antimikrobnog lijeka širokog spektra ili čak kombinacijom antimikrobnih lijekova. To ne šteti samo bolesniku, već i cjelokupnoj populaciji jer dolazi do razvoja otpornih uzročnika (12, 13).

Poznato je da je razvoj otpornosti mikroorganizama upravo proporcionalan s potrošnjom pojedinoga antimikrobnog lijeka ili njihove skupine u određenoj sredini (5, 11). To je osobito izraženo u zatvorenim kolektivima, poglavito u bolnicama gdje se antimikrobni lijekovi najviše troše i gdje su pojedini bakterijski sojevi udomaćeni te su ozbiljan problem pri odabiru djelotvorne terapije. Takvi bakterijski izolati često pokazuju svojstvo višestruke otpornosti, tj. otpornosti na veći broj antibakterijskih lijekova (14-18).

Najmanje 30% bolesnika u bolnicama danas prima antimikrobne lijekove i premda su njima izliječeni milijuni potencijalno smrtonosnih infekcija, ti se lijekovi najčešće pogrešno primjenjuju. Osim zabrinjavajućem porastu otpornosti mikroorganizama oni značajno pridonose i porastu troškova liječenja bolesnika. Prema nekim autorima na njih otpada više od 25% ukupnih bolničkih troškova za lijekove (4, 9).

Današnja se antibiotska "kriza" zbog otpornosti uzročnika uvelike razlikuje od one ranijih godina, upravo zato što raste broj otpornih mikroorganizama, a njezino se rješenje ne nazire. Postojeći se antimikrobni lijekovi sve više rabe, a farmaceutska industrija sve manje ulaže u istraživanja novih antimikrobnih lijekova zbog golemih troškova i financijske neisplativosti (7). Porast pobola i smrtnosti zbog infekcija prouzročenih otpornim mikroorganizmima te porast troškova liječenja zbog neuspješne terapije i produljenja hospitalizacije neizbježne su i zastrašujuće posljedice antibiotske "krize" jer nadomjestaka liječenju infekcija izazvanih rezistentnim sojevima ima sve manje ili ih uopće nema (7).

U Sjedinjenim Američkim Državama troši se na antimikrobne lijekove godišnje više od 7 milijardi dolara, a od

toga blizu 4 milijarde na liječenje nozokomijalnih infekcija prouzročenih otpornim sojevima bakterija (19).

Zbog svega toga u razvijenim zemljama svijeta uvode se različite metode kontrole uporabe antimikrobnih lijekova te se daju smjernice i preporuke za njihovu racionalnu primjenu. Djelotvornost tih mjera očituje se smanjenjem sredstava utrošenih na antimikrobne lijekove i smanjenjem razvoja otpornosti mikroorganizama na antimikrobne lijekove (19-22).

Prema podacima HZZO-a u Republici Hrvatskoj je u prva četiri mjeseca 2000. godine za antibiotike propisane receptom (točnije za lijekove za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; ATK klasifikacija J01) utrošeno 104.615.008,20 kn (20 milijuna DEM), odnosno 17,8% od ukupnih troškova za lijekove propisane receptom. Valja naglasiti da ovdje nije uračunana bolnička potrošnja koja bi zasigurno ovaj postotak učinila znatno većim.

Najviše je sredstava utrošeno na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, a zatim azitromicin i cefaleksin (slika 1).

Najpropisivaniji antibiotici prikazani brojem DDD/1000 stanovnika/dan bili su amoksicilin, a zatim amoksicilin s klavulanskom kiselinom, pa fenoksimetilpenicilin i doksiciklin (slika 2).

Na slici 3. uočljiva je razlika prikazivanja potrošnje antibiotika u novčanim jedinicama i metodom DDD-a.

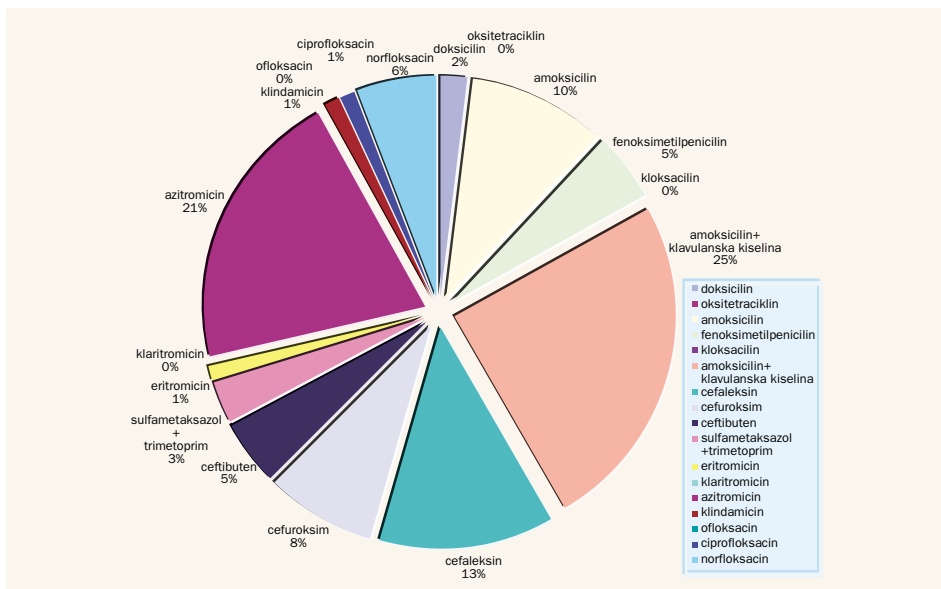
Bez obzira na metodu prikazivanja potrošnje antimikrobnih lijekova vidljivo je da se u Hrvatskoj najčešće propisuju najskuplji antibiotici širokog spektra djelovanja.

U spomenutom razdoblju u Hrvatskoj je trošeno 28,22 DDD/1000 stanovnika/dan. To znači da u Hrvatskoj svakodnevno neki antibiotik dobiva gotovo 3% stanovništva. Ista potrošnja izražena brojem DDD/stanovnika/godinu iznosi 10,24, što znači da svaki stanovnik barem 10 dana u godini dobiva neki antibiotik.

U Norveškoj je 1999. godine trošeno gotovo dvostruko manje antibiotika negoli u Hrvatskoj: 14,3 DDD/1000 stanovnika/dan (23), a u Španjolskoj je 1997. godine trošen 21,0 DDD/1000 stanovnika/dan (24).

U Švedskoj je 1993. godine trošeno 16,3 DDD/1000 stanovnika/dan, pa je 1994. godine uveden Program za racionalnu uporabu antimikrobnih lijekova te nadzor nad otpornošću prema njima (Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance) kako bi se smanjila prevelika i neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova te usporio razvoj otpornosti prema njima. Primjena ovog nacionalnog programa rezultirala je smanjenjem potrošnje antimikrobnih lijekova nakon 4 godine za 22%, pa je ona 1997. iznosila 13,0 DDD/1000 stanovnika/dan (25).

U Australiji se posljednjih desetak godina uočava lagani pad potrošnje antimikrobnih lijekova, djelomično zahvaljujući nacionalnim smjernicama, tako da je 1998. godine potrošnja iznosila oko 24 DDD/1000 stanovnika/dan, što se još smatra prevelikom i neracionalnom potrošnjom (26).



Slika 1. Potrošnja antimikrobnih lijekova (ATK šifra J01) propisanih receptom u Hrvatskoj u prva 4 mjeseca 2000. godine izražena u postocima od ukupno utrošenih sredstava za antimikrobne lijekove.

Rastuća potrošnja antimikrobnih lijekova privlači sve više pozornosti diljem svijeta. Analiza potrošnje svih lijekova pa tako i antimikrobnih, daje podatke o stupnju racionalnosti njihove uporabe i upućuje na područja gdje treba uložiti napore da se ono popravi (35). Podaci o potrošnji lijekova nužni su za poduzimanje edukacijskih postupaka jer daju obavijest o terapijskim tradicijama, neracionalnostima ili zlouporabi. Podaci o potrošnji antimikrobnih lijekova u razvijenim zemljama i onima u razvoju pokazuju vrlo visok stupanj neracionalne potrošnje i upozoravaju na nužnost poduzimanja mjera koje bi tu potrošnju racionalizirale (4).

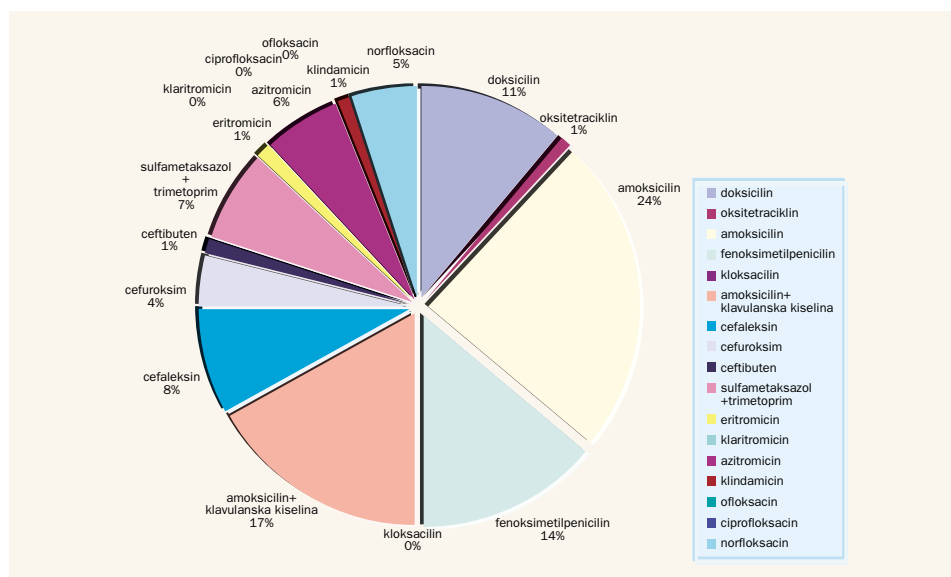
Pridoda li se problemu otpornosti mikroorganizama i problem nuspajava te visoka cijena antimikrobnih lijekova, zaista postaje opravdano tražiti metode kojima bi se korist od primjene antimikrobnih lijekova zadržala na postojećoj razini, a štetne posljedice njihove uporabe što više smanjile.

Čini se da je pojava otpornosti mikroorganizama neizbježna uz primjenu antimikrobnih lijekova, a pridonosi joj učestalija primjena istih lijekova. Kako bi se usporila pojava otpornosti, treba osigurati heterogenost u uporabi antimikrobnih lijekova, ali im ujedno smanjiti ukupnu potrošnju. Radi smanjenja razvoja otpornosti valja rabiti antimikrobne lijekove samo ondje gdje su stvarno potrebni i na taj način smanjiti njihovu ukupnu potrošnju (27, 28).

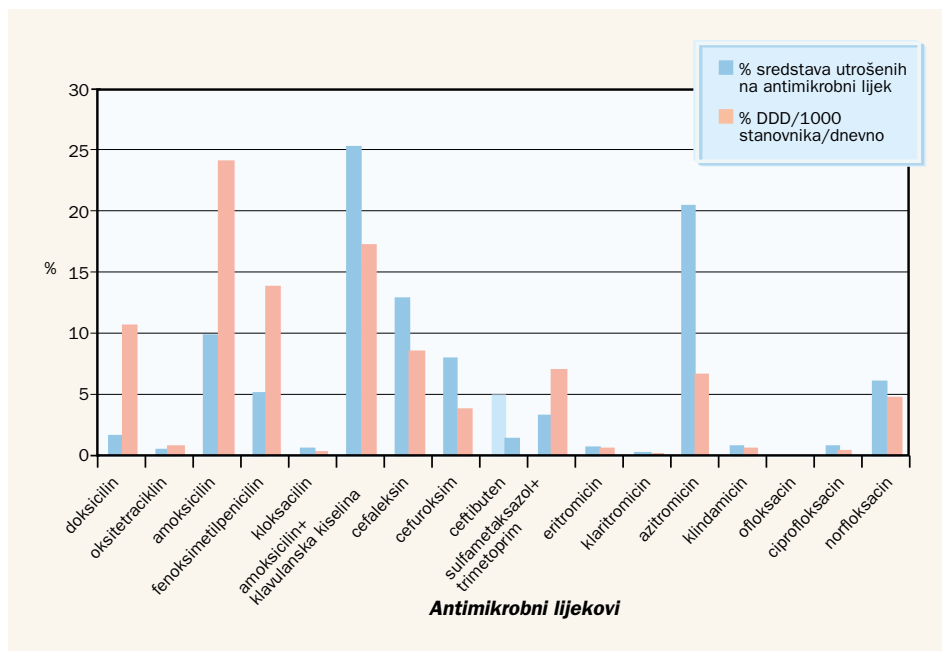
Jedinice mjere u potrošnji lijekova

1. Cijena

Potrošnja lijekova može se izraziti u nacionalnoj valuti. Ove su analize pogodne za izračunavanje ukupnih materijalnih troškova, tj. izdataka za lijekove (npr. koliko se sredstava iz zdravstvenog proračuna troši na lijekove i koliko od toga na antimikrobne lijekove). Međutim, međunarodna usporedba potrošnje lijekova koja se temelji



Slika 2. Potrošnja antimikrobnih lijekova (ATK šifra J01) propisanih receptom u Hrvatskoj u prva 4 mjeseca 2000. godine izražena u postocima DDD/1000 stanovnika/dan.



Slika 3. Potrošnja antimikrobnih lijekova (ATK šifra J01) propisanih receptom u Hrvatskoj u prva 4 mjeseca 2000. godine izražena postotkom od ukupno utrošenih sredstava i postotkom od ukupno utrošenih DDD/1000 stanovnika/dan.

na cijeni, ima ograničenu valjanost zbog različitih cijena lijekova u pojedinim zemljama i zbog različite vrijednosti valute. Osim toga, u ukupnoj se količini novca utjecaj jeftinijih lijekova gotovo ne primjećuje, premda im potrošnja ponekad osjetno varira.

2. *Volumen* (broj pakovanja, tableta, fizikalnih jedinica, receptata, propisanih dnevnih doza lijeka, definiranih dnevnih doza lijeka)

Izražavanje potrošnje lijekova brojem pakovanja, tableta, fizikalnih jedinica (gram, litra) ili receptata također se rabi, ali je ograničene vrijednosti. Može se rabiti samo kod procjene potrošnje jednog lijeka.

Ako se potrošnja izražava *brojem grama aktivne tvari*, tada će lijekovi slabije snage imati veći udio u potrošnji nego potentniji lijekovi.

Ni prikazivanje potrošnje *brojem farmaceutskih pripravaka* (npr. tableta) nije dobro jer količina aktivne tvari u farmaceutskim pripravcima može biti različita. Slično je i s brojem pakovanja: u jednom pakovanju može biti npr. 15 ili 40 tableta.

Ni broj izdanih receptata ne može biti mjerilo stvarne potrošnje lijekova jer se receptom može propisati različita jakost i količina lijeka.

Propisana dnevna doza lijeka (PDD) može se odrediti iz bolesnikove medicinske dokumentacije i receptata. Ona predstavlja prosječnu dnevnu stvarno propisanu dozu lijeka. PDD mora biti vezan uz dijagnozu jer u različitim indikacijama može biti različit. Nije pogodan za međunarodne usporedbe jer PDD i u istoj indikaciji može biti različit u raznim zemljama.

Kako bi se izbjegli ograničavajući čimbenici spomenutih načina prikazivanja potrošnje, stvorena je nova jedinica mjere potrošnje lijekova, tzv. *definirana dnevna doza lijeka* (DDD). To je prosječna doza održavanja lijeka pri njegovoj glavnoj indikaciji u odrasla bolesnika. Ona je samo tehnička statistička jedinica i ne mora predstavljati

stvarno propisanu ili primijenjenu dozu lijeka. DDD, kao postojana jedinica, omogućuje praćenje potrošnje i usporedbu potrošnje različitih lijekova i među različitim zemljama, neovisno o prije spomenutim ograničavajućim čimbenicima.

Za neke lijekove DDD nisu određene. To su lijekovi koji se primjenjuju topički, infuzijske otopine, serumi, vakcine, citostatici, opći i lokalni anestetici, alergeni, rendgenski kontrasti.

Od 1981. godine Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje razvrstavanje lijekova prema anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu te uporabu DDD-a za istraživanje potrošnje lijekova na međunarodnoj razini (29).

Načini prikazivanja potrošnje lijekova po ATK/DDD sustavu

Praćenje i analiziranje potrošnje lijekova bilo je osnovni razlog razvoju ATK/DDD metodologije. Pokazala se korisnom za uspoređivanje potrošnje lijekova na nacionalnoj i međunarodnoj razini, kao i za dugoročnu procjenu potrošnje.

Potrošnja lijekova u općoj populaciji izražava se brojem DDD na 1000 stanovnika, po danu. To daje približan podatak o tome koliki dio populacije u određenom području dobiva dnevno neki lijek. Npr. potrošnja od 10 DDD/1000 stanovnika/dan upućuje na to da prosječno 1% stanovništva dnevno dobiva taj lijek.

Potrošnja lijekova u bolnicama izražava se brojem DDD/100 bolničkoopskrbnih dana (BOD). Tako potrošnja nekog lijeka od 15 DDD/100 BOD pokazuje da 15% bolesnika u jednom danu dobiva taj lijek.

Za lijekove koji se uzimaju kratko, ograničeno vrijeme (npr. *antimikrobni lijekovi*) najpogodnijim se čini prikazivati potrošnju brojem DDD-a po stanovniku na godinu. Time se dobije broj dana koliko je svaki stanovnik godišnje liječen određenim lijekom. Npr. 5 DDD/stanovnika/godinu pokazuje da je tim lijekom svaki stanovnik liječen 5 dana u godini.

Prikazivanje potrošnje brojem DDD-a na dan pokazuje broj potrošača. Npr. potrošnja nekog lijeka od 15000 DDD/dan govori da je taj dan 15000 osoba uzelo taj lijek (u DDD).

Literatura

1. CHOPRA I, HODGSON J, METCALF B, POSTE G. The search for antimicrobial agents effective against bacteria resistant to multiple antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:497-503.
2. Anon. Reserve antibiotics WHO drug information 1989; 3:165-6.
3. HZZO 1997. Bolnička lista lijekova Zagreb. Stručna biblioteka HZZO
4. SMITH AJ, ARONSON JK, THOMAS M. Antibiotic policies in the developing world *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:85-7.
5. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:21-42.
6. ATANASOVA I, TERZIIVANOV D. Investigation on antibiotics in a hospital for a one-year period *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33:32-3.
7. MURRAY BE. Can antibiotic resistance be controlled. *N Engl J Med* 1994; 330 (17):1229-30
8. GOLDMAN DA, WEINSTEIN RA, WENZEL RP, TABLAN OC, DUMA RJ, GAYNES RP, SCHLOSER J, MARTONE WJ. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. *JAMA* 1996; 275:234-40.
9. PESTOTNIK SL, CLASSEN DC, EVANS RS, BURKE JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124:884-90.
10. HOGERZEIL HV. Promotion rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:1-6.
11. FRANČETIĆ I Antimikrobni lijekovi. U: *Interna medicina ur. Vrhovac B i sur. Naprijed. Zagreb, 1997; 342-77.*
12. GOODMAN and GILMAN. The pharmacological basis of therapeutics VIII. izd. New York: McMillan Publications Co 1992.
13. O'HANLEY PD, TAM JY, HOLODNIY M. Infectious disorders. U: *Melmon and Morelli's Clinical pharmacology Basic principles in therapeutic. McGraw-Hill Inc III. izd., New York 1992; 642-720.*
14. NEU HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257:1064-73.
15. MAYER KH, OPAL SM, MEDEIROS AA. Mechanisms of antibiotic resistance U: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Churchill Livingstone IV. izd. New York, 1995; 212-25.*
16. MAO C, SIEGLER EL, ABRUTYN E. Antimicrobial resistance patterns in long term geriatric care. *Drugs and Aging* 1996; 8:162-70.
17. WAGENVOORT JHT. The value of new antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; (Suppl.1): 49-54.
18. BERGOGNE-BEREZIN E, DECRE D, JOLY-GUILLOU ML. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections - their treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 32 1993; (Suppl A): 39-47.
19. JOHN FJ Jr, FISHMAN NO. Programatic role of the infectious disease physician in controlin antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24:471-85.
20. ELLRODT AG, CONNER L, RIEDINGER M, WEINGARTEN S. Measuring and improving physician compliance with clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 1995; 122:277-82.
21. KUNIN CM. Rational use of antibiotics. WHO drug information 1990; 4:4-7.
22. CLASSEN DC, BURKE JP, WENZEL RP. Infectious diseases consultation: impact for hospitalized patients and results of a preliminary study *Clin Infect Dis* 1997; 24:468-470
23. OYDVIN K, RONNING M. Drug Consumption in Norway 1995-1999, Oslo Norsk Medisinaldepot ASA (2000).
24. BREMON AR, RUIZ TOVAR M, GORRICHIO BP, de TORRES PD, RODRIGUEZ RL. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (3):395-400.
25. MOLSTAD S, CARS O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999; 31(2):191-5.
26. HARVEY K, ROGERS S, ROUGHEAD L. Initiatives to improve antibiotic use. *Australian Prescriber* 1999; 22(2):26-8.
27. BURKE JP, PESTOTNIK SL. The quality of antibiotic use and the quality of measuring it *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10:289-91.
28. LEVY SB. Multidrug resistance - a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338:1376-8.
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment WHO Oslo 1996.
30. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 1997. Course in the ATC/DDD methodology, 20-21 October 1997, Oslo, Norway, Handouts of the lectures.